【各　論】
新しい腎性貧血治療薬：HIF-PHI

Vadadustat*

小松康宏**

はじめに

貧血は慢性腎臓病の重要な合併症であり，慢性疲労，慢性腎臓病の進行，QOL低下や心血管イベントと関連する[1,2]。これまで腎性貧血治療の中心は赤血球造血刺激因子（ESA）製剤であったが，ESA製剤は高価であり，定期的な注射が必要なので外来通院を要することや，血栓性合併症などの課題があった。腎性貧血治療の経口薬の開発が待たれるところであったが，近年，バダデュスタット（vadadustat）をはじめとする低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬が開発された。本稿では，バダデュスタットの臨床成績と今後の課題に関して概説する。

Ⅰ HIF-PH阻害薬の開発

バダデュスタット（AKB-6548/MT-6548）はAkebia Therapeutics社（米国，マサチューセッツ）で創製された経口投与可能なHIF-PH阻害薬であり，日本における第Ⅲ相試験以降の開発は田辺三菱製薬株式会社が実施し，2020年6月にバフセオ®錠として承認された[3]。

低酸素誘導因子（HIF）は体内における赤血球産生の主な調節因子であり，エリスロポエチン（EPO）の産生を増やすとともに鉄代謝にかかわる種々の遺伝子の発現を誘導し，さらにヘプシジンを抑制することにより鉄利用効率を高め，貧血を改善する[4~6]。HIFはHIF-αとHIF-βから構成され，HIF-αは正常の酸素濃度下ではプロリン水酸化酵素によりプロリン残基が水酸化され，分解が促進される。一方，低酸素濃度下においてはプロリン水酸化酵素の活性が低下し，HIF-αが安定化してEPOの遺伝子発現が上昇し，赤血球産生が亢進する[7,8]。低酸素状態にある高地の住民のHb濃度が高いのはこのためである。バダデュスタットはHIF-PH活性を阻害することでHIF-αを安定化し，内因性EPO産生を亢進するとともに，鉄代謝を改善させることで赤血球産生を亢進する。

Ⅱ バダデュスタットの臨床効果：国外臨床試験の結果から

国外の複数の臨床試験からバダデュスタットの腎性貧血治療における有用性と安全性が示されている[9~12]。さらに現在，保存期慢性腎不全ならびに透析患者を対象とした国際共同大規模研究であるPRO$_2$TECT試験とINNO$_2$VATE試験が実施されている。

* Vadadustat
key words：腎性貧血（renal anemia），バダデュスタット（vadadustat），HIF-PH inhibitor（HIF-PH阻害薬）
** 群馬大学大学院医学系研究科医療の質・安全学講座　Komatsu Yasuhiro
〔〒371-8511　前橋市昭和町3-39-22〕

INNO$_2$VATE 試験は，ESA の長期治療を受けていない新規透析導入患者 369 名を対象とした INNO$_2$VATE Correction/Conversion と，ESA の治療を受けている 3,554 名の透析患者を対象とした INNO$_2$VATE Conversion 試験から構成されている。2020 年 5 月 5 日に Akebia 社から結果速報が公開され，それぞれの主要評価項目であるバダデュスタット投与群のベースラインと主要評価期間（24～36 週）と，副次的評価期間（40～52 週）における平均ヘモグロビン（Hb）値の差から，対照薬ダルベポエチンアルファ（以下，DA）投与群に対する非劣性が示された。また，安全性においても，バダデュスタット投与群は死亡，非致死的心筋梗塞，非致死的脳卒中など主要な心血管系有害事象（MACE）が発生するまでの時間で，DA 投与群に対して非劣性を示している。

PRO$_2$TECT 試験は保存期腎不全患者 3,513 名を対象とし，主要評価項目は Hb のベースライン値からの変化，主要安全評価項目は MACE であり，2020 年度半ばに topline 結果が発表予定である。

Ⅲ バダデュスタットの臨床効果：国内臨床試験の結果から

日本人の透析導入前慢性腎不全患者（NDD-CKD）と血液透析患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験で，バダデュスタットは DA と同等の腎性貧血治療効果があることが示されている。

1．保存期慢性腎臓病患者に対する効果と安全性

304 名の NDD-CKD 患者を対象とした DA 対照非盲検試験（MT-6548-J01 試験）は Hb 値を指標とし，DA を対照薬としてバダデュスタットの非劣性を検証するとともに，長期投与時の安全性を検討したものである[3,13]。また，ESA 製剤による治療を受けていない患者（correction）集団におけるバダデュスタットによる Hb 値の改善維持効果を検討するとともに，ESA 製剤による治療を受けている患者（conversion）集団におけるバダデュスタットによる Hb 値の切り替え維持効果を検討した多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間比較試験である。

対象は，eGFR が 60 mL/分/1.73 m^{2}未満の 20 歳以上の保存期慢性腎臓病患者である。対象患者はバダデュスタット群と DA（皮下注）群に割り当てられ，バダデュスタット群では ESA 治療の有無にかかわらず 1 日 1 回 300 mg の経口投与で開始され，その後は用量調節アルゴリズムに従って 150～600 mg の範囲で調整された。DA 群では，未治療集団では 2 週に 1 回 30 μg，治療を受けている conversion 集団では使用中の ESA 製剤の種類や投与量を基に初回投与量ならびに投与間隔が決定され，維持投与量は 1 回 15～180 μg の範囲で，用量調節アルゴリズムに従い適宜増減された。

主要評価項目である投与 20 週および 24 週の平均ヘモグロビン値は，全集団においてバダデュスタット群で 11.66 g/dL，DA 群で 11.93 g/dL であり，両群の平均ヘモグロビン値の差からバダデュスタット群の対照薬群に対する非劣性が検証された（表2）。52 週までの Hb 値の平均値の推移を図1に示す。両群ともに約 8 割の被験者が 52 週後に目標範囲内の Hb 値を達成している。

腎性貧血の原因として，鉄利用障害も考えられている。両群間で鉄補充量に差はないが，バダデュスタット群では TIBC，MCV，MCH，の増加と鉄代謝障害をきたすヘプシジンの低下が認められている。

重篤な副作用は両群で認められなかった。発現割合が 1％以上の副作用は，バダデュスタット群で下痢 4.0％，悪心 2.0％，腹部不快感 1.3％，DA 群で高血圧 1.3％であった。

2．血液透析患者に対する効果と安全性

323 名の ESA 製剤による治療を受けている血液透析患者を対象とした DA 対照試験（MT-6548-J03 試験）は，DA を対照薬としてバダデュスタットの非劣性を検証するとともに，長期投与時の安全性を検討した多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，ダブルダミー，並行群間比較試験である[3,14]。

対象患者は，20 歳以上で週 3 回血液透析ないし

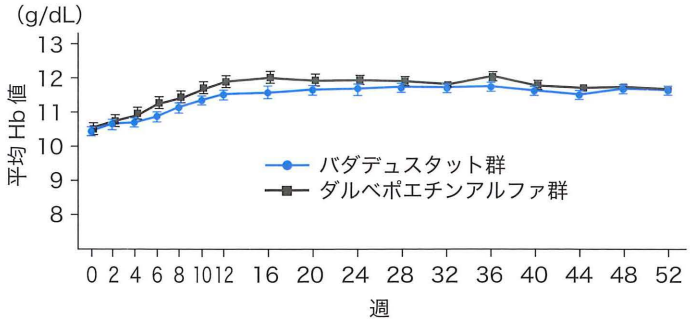

図 1　Hb 値の推移（保存期慢性腎臓病 correction 集団）

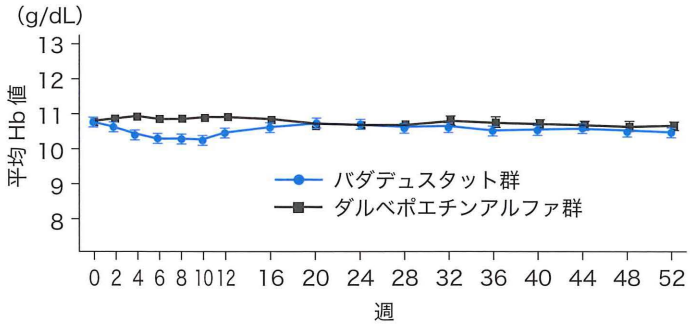

図 2　Hb 値の推移（血液透析患者）

血液濾過透析治療を受け，Hb 値が 9.5 g/dL 以上，12.0 g/dL 以下で，血清フェリチンが 100 ng/mL 以上，またはトランスフェリン飽和度が 20％以上である。バダデュスタット群と DA 群に 1：1 に割り当てられるが，バダデュスタット群ではバダデュスタット錠実薬と DA プラセボを，DA 群ではバダデュスタット・プラセボと DA 実薬が投与される。バダデュスタットの初回用量は 1 日 1 回 300 mg 経口投与で，その後は用量調節アルゴリズムに従って 150～600 mg の範囲で調整された。DA 群では，それ以前の ESA 投与量に合わせ個別に調節され，用量調節アルゴリズムに従い適宜増減された。

主要評価項目である投与 20 週および 24 週の平均ヘモグロビン値は，バダデュスタット群で 10.61 g/dL，DA 群で 10.65 g/dL であり，いずれの群も目標範囲内であった。両群の平均ヘモグロビン値の差からバダデュスタット群の対照薬群に対する非劣性が検証された。52 週までの Hb 値の平均値の推移を図 2 に示すが，両群ともに ESA 製剤からの切り替え後に急な変動なく推移し，52 週間にわたり目標範囲内を維持した。

表　20 週および 24 週後の平均 Hb 値

	投与前	投与後
バダデュスタット群 (n＝151)	10.44±0.91	11.66±0.09 (11.49，11.89)
ダルベポエチンアルファ群 (n＝153)	10.52±0.88	11.93±0.09 (11.76，12.10)
両群の差	—	−0.26±0.12 (−0.50，−0.02)

投与前：平均値±標準偏差，投与後：調整済み平均値±標準編纂。
(11.49，11.89)：両側 95％信頼区間。

保存期腎不全患者を対象とした試験と同様に，バダデュスタット群では TIBC の増加とヘプシジンの低下が認められた。

安全性に関し，重篤な副作用は両群で認められ

なかった。発現割合が1%以上の副作用は，バダデュスタット群で下痢2.5%，悪心1.9%，高血圧1.2%，腹部不快感1.2%，嘔吐1.2%，DA群で下痢1.2%，肝機能異常1.2%であった。

24名のESA製剤による治療を受けていない血液透析患者を対象に実施した，多施設共同，非盲検，非対照第3相試験（MT-6548-J04試験）においても，バダデュスタットを同様の投与量および投与方法によって，貧血改善維持効果（投与20週および24週の平均ヘモグロビン値：10.75 g/dL（95%信頼区間 10.35，11.14 g/dL））が確認された。重篤な副作用は認められなかった。発現割合が1%以上の副作用は，下痢4.2%，嘔吐4.2%であった[3]。

3．腹膜透析患者に対する効果と安全性

42名の腹膜透析を実施中の腎性貧血患者を対象に，多施設共同，非盲検，非対照第Ⅲ相試験（MT-6548-J02試験）が実施された[3]。投与20週および24週の平均ヘモグロビン値は，11.35 g/dL（95%信頼区間10.99，11.70 g/dL）で，貧血治療効果が認められた。副作用発現割合は11.9%，発現割合が5%以上の副作用は認められず，下痢が4.8%に認められた。

Ⅳ 腎性貧血薬としてバダデュスタットに期待されること

バダデュスタットをはじめとするHIF-PH阻害薬は，経口薬のため投与に伴う疼痛がないこと，頻回な通院が不要である。この点は，保存期慢性腎臓病患者や腹膜透析患者にとって有益である。日本透析医学会の「腎性貧血治療ガイドライン」は，保存期慢性腎不全患者のHb治療目標を11 g/dLとしているが[15]，わが国ではeGFR 15以上30未満の患者では33.6%，eGFR 15未満では57.7%の患者が，Hb値11 g/dL未満を呈している[16]。その一因として通院頻度が考えられるが，経口投与が可能となればこの点での改善が期待できる。

透析患者の一部には，目標とするHbを維持するために通常量よりも大量のESA製剤補充を必要とする患者が存在し，こうしたESA抵抗性患者ではESA高用量の使用が心血管イベントと関連することが知られている[17]。ESAに伴う心血管リスクは，エリスロポエチン濃度の超生理学的上昇ならびに過剰なHb値の増減や変動域と関連していることから[18]，バダデュスタットによる治療はESAに比べて心血管および血栓リスクを低減できる可能性がある。

腎性貧血の主因はエリスロポエチンの相対的産生低下であるが，一部には機能的な鉄欠乏も関与する。体内に十分量の鉄が貯蔵されていても，マクロファージからの貯蔵鉄放出や骨髄での赤血球前駆細胞への鉄輸送が不十分であれば，赤血球造血が障害される。鉄代謝調整ホルモンであるヘプシジンは肝臓で産生され，マクロファージからの鉄放出ならびに腸管からの鉄吸収を阻害する。血中ヘプシジン濃度が上昇している慢性腎臓病患者では鉄の囲い込み，すなわち細胞内の貯蔵鉄増加（フェリチン増加）と，骨髄での鉄利用抑制（トランスフェリン飽和度低下）を介して機能的鉄欠乏を招く[19]。HIF-PH阻害薬はEPO産生増加のみならず，ヘプシジン産生を抑制し，フェロポーチン（細胞から鉄を取り出す唯一の輸送体），DMT1（二価金属輸送体）の発現を誘導し，鉄利用効率を亢進することでも貧血改善効果を発揮する[5]。バダデュスタットのわが国の臨床試験でもヘプシジンの低下と鉄代謝指標の改善が示された。ESA療法に比べ，治療に伴って必要とされる鉄補充量を減少させるとともにESAの高用量投与が回避されるだろう。

HIFの標的遺伝子の1つに，血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）がある。そのためHIF-PH阻害薬によってVEGFが活性化され，血管新生緑内障や糖尿病性網膜症の悪化，腫瘍血管の新生を介する腫瘍増殖の可能性が懸念事項とされていた。実際には，貧血改善目的のPHD阻害薬の投与量では血中VEGFは上昇せず，これまでの臨床試験でも糖尿病性網膜症の悪化報告はない[20]。従来のESA補充療法と比較しても安全性に問題はないと考えられる。

おわりに

HIF-PH 阻害薬であるバダデュスタットは，腎性貧血治療の安全で有効な新規治療薬として期待される。

文　献

1) Finkelstein FO, Story K, Firanek C, et al：Health-related quality of life and hemoglobin levels in chronic kidney disease patients. Clin J Am Soc Nephrol **4**：33-38, 2009
2) Portoles J, Gorriz JL, Rubio E, et al：The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. BMC Nephrol **14**：2, 2013
3) インタビューフォーム
4) Maxwell PH, Eckartdt KU：HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. Nat Rev Nephrol **12**：157-168, 2016
5) Koury MJ, Haase VH：Anaemia in kidney disease：harnessing hypoxia responses for therapy. Nat Rev Nephrol **11**：394-410, 2015
6) Gupta N, Wish JB：Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors：a potential new treatment for anemia in patients with CKD. Am J Kidney Dis **69**：815-826, 2017
7) Stockman C, Fandrey J：Hypoxia-induced erythropoietin production：a paradigm for oxygen-regulated gene expression. Clin Exp Pharmacol Physiol **33**：968-979, 2006
8) Yeo EJ, Cho YS, Kim MS, et al：Contribution of HIF-1alpha or HIF-2alpha to erythropoietin expression：in vivo evidence based on chromatin immunoprecipitation. Ann Hematol **87**：11-17, 2008
9) Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, et al：Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. Kidney Int **90**：1115-1122, 2016
10) Martin ER, Smith MT, Maroni BJ, et al：Clinical Trial of Vadadustat in Patients with Anemia Secondary to Stage 3 or 4 Chronic Kidney Disease. Am J Nephrol **45**：380-388, 2017
11) Haase VH, Chertow GM, Block GA, et al：Effects of vadadustat on hemoglobin concentrations in patients receiving hemodialysis previously treated with erythropoiesis-stimulating agents. Nephrol Dial Transplant **34**：90-99, 2019
12) Akebia Therapeutics. https://akebia.com/research-and-development/；https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02892149
13) Nangaku M, Kondo K, Ueta K, et al：Randomized, Double-Blinded, Active-Controlled (Darbepoetin Alfa), Phase 3 Study of Vadadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan (abstract). J Am Soc Nephrol **30** (Abstract Suppl)：6, 2019
14) Nangaku M, Kondo K, Kokado Y, et al：Randomized, Open-Label, Active-Controlled (Darbepoetin Alfa), Phase 3 Study of Vadadustat for Treating Anemia in Non-Dialysis-Dependent CKD Patients in Japan. J Am Soc Nephrol **30** (Abstract Suppl)：823, 2019
15) 日本透析医学会：2015 年版 日本透析医学会慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン．透析会誌 **49**：89-158，2016
16) Akizawa T, Makino H, Matsui S, et al：Management of anemia in chronic kidney disease patients：baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study. Clin Exp Nephrol **15**：248-257, 2011
17) 濱野高行：腎性貧血．日腎会誌 **62**：34-40，2020
18) McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, et al：Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease. Am J Nephrol **37**：549-558, 2013
19) Babit JL, Lin HY：Molecular mechanisms of hepsidin regulation：implications for the anemia of Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis **55**：726-741, 2010
20) 倉田　遊，他：PHD 阻害薬腎性貧血治療薬としての開発状況ならびに低酸素に対する腎保護薬としての期待．日腎会誌 **61**：490-498，2019

*　　*　　*